

**Zur Häufigkeit und den klinisch-psychopathologischen
Befunden bei Männern mit dem Karyotyp 47,XYY**

Anna Maria Dezséry

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551925_0057

Aus der Kinderpoliklinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. med. H. Spiess

Zur Häufigkeit und den klinisch-psychopathologischen
Befunden bei Männern mit dem Karyotyp 47,XYY

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Anna Maria Dezséry

aus
Budapest

- 1975 -

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. J.-D. Murken
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. H. Spiess
Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 29.7.1975



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	1
2. Literaturübersicht	4
3. Eigene Untersuchungen	20
4. Diskussion	31
5. Zusammenfassung	44
6. Literaturverzeichnis	45
7. Lebenslauf	

1. EINLEITUNG

Seit den Arbeiten von TJIO und LEVAN (1956) weiß man, daß der diploide menschliche Chromosomensatz 46 Chromosomen enthält - 22 Autosomen und die Gonosomen XX bei der Frau und XY beim Mann. Nach dem in Denver (1960) festgelegten System werden die Chromosomen von 1 - 22 durchnummeriert und nach ihrer Größe und der Lage ihres Zentromers in Gruppen von A - G eingeordnet. Die Geschlechtschromosomen X und Y erhalten keine Nummer, sondern werden den Gruppen C (X) und G (Y) zugeordnet.

Man kennt Anomalien der Autosomen und der Gonosomen und unterscheidet zwischen strukturellen und numerischen Aberrationen. Die numerischen wiederum lassen sich in solche mit einer Überzahl an Chromosomen und solche mit einem Chromosomendefizit einteilen.

Als einzige Monosomie ist das Turner-Syndrom mit einem Karyotyp 45,XO bekannt. Der Verlust eines Autosoms ist mit dem Leben nicht vereinbar.

Unter den numerischen Aberrationen der Autosomen sind die häufigsten das Down-Syndrom, das 1959 von LEJEUNE et al. als Trisomie 21 erkannt wurde, die Trisomie 13 (PATAU et al. 1960) und die Trisomie 18 (EDWARDS et al. 1960).

Häufiger als die autosomalen sind jenseits des Säuglingsalters die gonosomalen Aberrationen mit überzähligen Chromosomen, wobei das X-Chromosom drei- oder mehrfach, das Y-Chromosom zwei- oder mehrfach vorliegen kann. Gelegentlich kommen beide im selben Kern vor.

Während autosomale Trisomien immer mit schweren Mißbildungen und Schwachsinn einhergehen, sind Träger einer gonosomalen Aberration häufig klinisch unauffällig. Daher werden sie, wenn überhaupt, zufällig oder in späterem Alter erkannt, nachdem einige von ihnen psychisch oder sozial auffällig geworden sind.

Trotzdem sind die X-chromosomalen Aberrationen - das heißt vor allem das Klinefelter-Syndrom mit dem Karyotyp 47,XXY und männlichem Phänotyp, das XXX- und das XO-Syndrom mit weiblichem Phänotyp - relativ gut bekannt und erforscht.

Das ist vor allem der Entdeckung von BARR und BERTRAM zu verdanken, die 1949 in Interphasekernen weiblicher Katzen eine besonders anfärbbare Struktur nachweisen konnten, die in männlichen Zellen fehlte. Diese Struktur, das sogenannte Sexchromatin, findet sich auch beim Menschen, und zwar immer dann, wenn im Karyotyp mehr als ein X-Chromosom vorhanden ist. 1955 veröffentlichten MOORE und BARR eine einfache, als Suchtest geeignete Methode, an Mundschleimhautepithelien das Sexchromatin nachzuweisen. Damit war eine routinemäßige Untersuchung großer Gruppen auf X-chromosomale Aberrationen möglich geworden.

Demgegenüber wurde die XYY-Konstellation erst 1961 entdeckt (SANDBERG et al.) und bis 1965 nur in einigen Fällen als Zufallsbefund beschrieben.

Das lag daran, daß das Y-Chromosom durch die Sexchromatinbestimmung nicht erfaßt werden konnte und eine entsprechende einfache, zuverlässige Methode zu seiner Auffindung nicht bekannt war.

Außerdem geht der XYY-Karyotyp nicht mit einem charakteristischen Phänotyp einher. Der zuerst beschriebene Mann war klinisch völlig unauffällig und wurde nur untersucht, weil er Vater eines mongoloiden Kindes geworden war (SANDBERG et al. 1961, HAUSCHKA et al. 1962).

Im Zusammenhang mit Aggression und Kriminalität errang die XYY-Konstellation öffentliches und wissenschaftliches Interesse (JACOBS et al. 1965). Die Suche nach XYY-Männern wurde intensiviert. Aber erst mit der Fluoreszenztechnik (CASPERSSON et al. 1970) war eine Methode gegeben, die es ermöglichte, ähnlich wie bisher beim X-Chromosom Reihenuntersuchungen zur Feststellung eines überzähligen Y-Chromosoms durchzuführen.

Die vorliegende Untersuchung an 319 Neugeborenen, die wir vom 1. Januar bis 30. Juni 1972 durchgeführt haben, ist als ein Vorversuch zu einer solchen Reihenuntersuchung gedacht.

2. LITERATURÜBERSICHT

2.1. XYY-Syndrom

2.1.1. Phänotyp

XYY-Individuen sind phänotypisch männlich ohne typische körperliche Merkmale, die mit dem XYY-Karyotyp in einen kausalen Zusammenhang gebracht werden könnten. Verschiedene Fehlbildungen sind in einzelnen Fällen beschrieben worden, ergeben aber kein einheitliches klinisches Bild.

Besonders häufig sind Störungen der Geschlechtsentwicklung, und in einer Reihe von Fällen sind die Probanden wegen Anomalien des Genitale zur Untersuchung gekommen und Chromosomenanalysen durchgeführt worden. Es handelt sich im einzelnen um Kryptorchismus (FRACCARO et al. 1962, DUNN et al. 1961, KOSENOW und PFEIFFER 1967), Hypogonadismus (COURT-BROWN et al. 1964, BALODIMOS et al. 1966, NIELSEN et al. 1966), Oligospermie (WILTON und LEVER 1967) und Hypospadie (MILCU et al. 1964). KEUTEL und DAUNER (1969) konnten bei 16 von 34 untersuchten XYY-Kindern einen Hypogonadismus und Fehlbildungen des Genitale feststellen.

Histologische Untersuchungen ergaben bei einigen XYY-Probanden unspezifische degenerative Veränderungen des Hodengewebes (NIELSEN et al. 1966, PFEIFFER et al. 1969).

Es sind auch fruchtbare Männer mit einem Karyotyp 47,XYY beschrieben worden (SANDBERG et al. 1961, COURT-BROWN 1968, THOMPSON et al. 1967).

Andere Fehlbildungen, die im Zusammenhang mit dem Karyotyp 47,XYY beschrieben worden sind, betreffen das Skelettsystem: Marfan-Syndrom (HUSTINX und VAN OLPHEN 1963), idiopathische Osteoarthropathie (TZONEVA-MANEVA et al. 1966), Deformitäten des Gesichtsschädels (EMERIT et al. 1968), Synostosen von Radius und Ulna (CLEVELAND et al. 1969), Genu valgum (THORBURN et al. 1968).

Weiter wurden genannt: Varicosis mit Ulzerationen (COURT-BROWN et al. 1968), Zahnstellungsanomalien (RICCI und MALACARNE 1964), Hypotonie der Muskulatur (DUNN et al. 1961), Hornhauttrübung (KOSENOW und PFEIFFER 1967).

Hinsichtlich von EEG-Befunden gibt es unterschiedliche Angaben. Es sind EEG-abnormitäten schwerer (FORSSMAN 1967) und leichter Art (WELCH et al. 1967, COWIE und KAHN 1968), beschrieben worden, daneben aber auch ein ganz normales EEG (NIELSEN et al. 1966, JEFF und SCOTT 1968, PFEIFFER et al. 1969).

Es muß noch einmal betont werden, daß es sich bei den genannten Untersuchungen um Einzelbefunde handelt, die keine Aussage über einen kausalen Zusammenhang zwischen dem 47,XYX-Karyotyp und den betreffenden Fehlbildungen zulassen. In den meisten Fällen sind die Probanden gerade wegen ihrer körperlichen Anomalien zur Untersuchung gekommen.

PRICE et al. (1966) konnten in einem Vergleich zwischen neun XYX-Probanden und einer Kontrollgruppe keine körperlichen Unterschiede feststellen.

Ebenso sind die 18 XYX-Neugeborenen, die bisher im Verlauf von Reihenuntersuchungen gefunden wurden, klinisch völlig unauffällig (LUBS und RUDDLE 1970, VALENTINE et al. 1971, GREENSHER et al. 1972).

2.1.2. XYX-Syndrom und überdurchschnittliche Körpergröße

Als einziges konstantes Merkmal tritt nach den bisherigen Untersuchungen überdurchschnittliche Körpergröße als Manifestation des XYX-Syndroms auf.

Bei ihren Untersuchungen im Maximum-Security-Hospital in Carstairs stellten JACOBS et al. (1968) fest, daß die neun von ihnen gefundenen XYX-Männer im Durchschnitt um elf Zentimeter größer waren als die übrigen Insassen derselben Anstalt. Aufgrund dieser Beobachtung wurde von nachfolgenden Untersuchern Hochwuchs zum Kriterium bei der Suche nach weiteren Trägern

dieser Chromosomenanomalie gemacht, und es konnten tatsächlich eine Reihe von XYY-Männern gefunden werden.

COURT-BROWN (1968) stellte die Daten von 18 XYY-Männern zusammen; sie maßen zwischen 169 und 196 cm, im Mittel 182 cm.

Aufschlußreich sind auch Untersuchungen, in denen XYY-Probanden mit ihren Vätern und Geschwistern werden.

PERSSON (1967) verglich als erster einen 192 cm großen XYY-Mann mit seinen vier Brüdern, die alle kleiner waren.

COURT-BROWN (1968) fand, daß fünf von acht XYY-Männern größer, einer gleich groß und zwei kleiner waren als ihre Brüder.

Nach den bisher bekannten Zahlen kann man annehmen, daß etwa 50% der XYY-Männer größer sind als 183 cm, 75% dürften noch größer sein als 178 cm. Der größte beschriebene Mann ist 227 cm groß (THORBURN et al. 1968).

Nach den Untersuchungen von MURKEN et al. (1971) handelt es sich um einen eunuchoiden Hochwuchs infolge einer gestörten Pubertät, die zu einem verspäteten Epiphysenschluß führt.

Diese Hypothese wird durch die Befunde an Kindern unterstützt. Nach KEUTEL und DAUNER (1969) waren von 32 Kindern acht größer und sechs kleiner als altersgemäß.

2.1.3. XYY-Syndrom und Aggressivität

Besonderes Interesse errang das XYY-Syndrom durch die Untersuchungen von JACOBS et al. (1965), die unter 197 schwachsinnigen und gewalttätigen Insassen des Maximum-Security-Hospitals, Carstairs, sieben Männer mit einem Karyotyp 47,XYY ermitteln konnten. Ein Mann hatte die Konstitution 48,XXYY, ein weiterer ein 46,XY/47,XYY-Mosaik. Die durchschnittliche Größe dieser Männer betrug 186 cm, die der übrigen Anstaltsinsassen dagegen 170 cm.

Obwohl zum Zeitpunkt der Untersuchung keine genauen Angaben über die Häufigkeit der XYY-Chromosomenanomalie in der Normalbevölkerung vorlagen, wurde der Prozentsatz von 3,5 als

signifikant angesehen und ein Zusammenhang zwischen XYY-Karyotyp, Schwachsinn und Aggressivität hergestellt.

Auf der Grundlage dieser Kriterien: kriminelles asoziales Verhalten und überdurchschnittliche Körpergröße wurde die Suche nach weiteren Trägern dieser Chromosomenanomalie gezielt fortgesetzt, und es gelang tatsächlich, in verschiedenen Anstalten eine ganze Reihe von XYY-Männern aufzufinden.

Die folgende Tabelle gibt die Ergebnisse der Untersuchungen bis Anfang 1969 in verschiedenen Anstalten wieder, bei denen die Probanden nach der Größe ausgesucht wurden.

Art der Anstalt	Zahl der untersuchten Männer	Zahl der XYY-Männer	Autor
Maximum-Security-Hospitals	315	9	JACOBS et al. (1968)
	100	16	CASEY et al. (1966)
	120	4	THOMPSON (1967)
	42	1	n. COURT-BROWN
			WELCH et al. (1967)
Gefängnisse und Strafanstalten	106	1	nicht veröffentlichte
	16	1	Edinburgher Daten
	100	2	GOODMAN und SMITH (1967)
	34	2	GRIFFITH und ZAREMBA (1967)
	24	2	CASEY et al. (1966)
	40	2	WIENER et al. (1968)
	29	3	HUNTER 1968
	10	2	PUFKE 1969
Psychiatrische Heil- und Pflegeanstalten	19	2	CLOSE et al. 1968
	30	0	CASEY et al. 1966
	172	1	nicht veröffentlichte Edinburgher Daten

Aus diesen Untersuchungen ergibt sich eine Häufigkeit des XYY-Syndroms von 5,1% in den genannten Anstalten. Allerdings fällt auf, wie sehr die einzelnen Zahlenergebnisse schwanken: zwischen 1% (nicht veröffentlichte Edinburgher Daten) und 16% (CASEY et al. 1966).

Man muß festhalten, daß diese Untersuchungen an hochgradig selektierten, relativ kleinen Gruppen durchgeführt worden sind, wobei noch Unterschiede hinsichtlich der Auswahlkriterien und

und Untersuchungsmethoden bestanden, so daß ihre Aussagekraft stark beeinträchtigt ist.

Über die Häufigkeit in der Normalbevölkerung können bisher nur ungenaue Angaben gemacht werden. Wegen der Aufwendigkeit, durch Chromosomenanalysen größere Kollektive zu untersuchen, gibt es nur wenige Arbeiten an unausgelesenen Neugeborenen.

Aus den Untersuchungen von

WAIZER et al. (1969)	OXY: 1931 männl. Neugeb.		
SERGOVICH et al. (1969)	4 : 1066	"	"
RATCLIFFE et al. (1970)	5 : 3496	"	"
LUBS et al. (1970)	3 : 2222	"	"

ergibt sich eine Häufigkeit von 1 : 726.

Im einzelnen schwanken die Zahlen jedoch beträchtlich. Ob das durch die relativ kleinen Populationen bedingt ist oder auf echten epidemiologischen Unterschieden beruht, kann erst durch weitere große Untersuchungen entschieden werden.

Ohne also eine endgültige Aussage über die Häufigkeit des XYY-Syndroms machen zu können, dürfte doch eine Häufung von Trägern dieser Anomalie unter psychisch und sozial Auffälligen für gesichert gelten.

2.1.4. Psychopathologie der XYY-Probanden

Die anfängliche Behauptung, daß Aggressivität ein besonders hervorstechendes Merkmal des XYY-Syndroms sei, stützte sich auf die Beobachtung, daß unter kriminellen und gewalttätigen Schwachsinnigen vermehrt Männer mit dieser Chromosomenanomalie gefunden worden waren. Genauere psychologische Untersuchungen zeigten, daß der Zusammenhang viel komplexer ist.

PRICE und WHATMORE (1967) untersuchten die von JACOBS et al. gefundenen Probanden und konnten eine Reihe von Persönlichkeitsstörungen wie Haltlosigkeit, Verantwortungslosigkeit, unsoziale Einstellung und eine geringe Frustrationstoleranz feststellen. Die Männer waren im Durchschnitt fünf Jahre früher

als eine Kontrollgruppe straffällig geworden. Der IQ lag zwischen 60 und 80.

HOPE et al. (1967) konnten im Vergleich mit einer Kontrollgruppe aus derselben Anstalt überhaupt keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich der Persönlichkeitsstruktur finden.

Aus den Ergebnissen der psychologischen Testung von verschiedenen XYY-Männern durch andere Autoren ergibt sich eine Vielfalt von Persönlichkeitsstörungen:

emotionale Störungen und retardierte geistige Entwicklung (KELLY et al. 1967), Unstete, Unreife, Haltlosigkeit, Aggressivität (MATTHEWS und BROOKS 1968), Labilität, primitive sexuelle Konflikte, Anpassungsschwierigkeiten (NIELSEN 1969), Willensschwäche, Haltlosigkeit, Infantilität (TSUBOI 1970), infantiles Gefühlsleben, passive Empfänglichkeit bis Getriebenheit, Selbstunsicherheit (KOLLMANN 1970).

Demnach läßt sich die Behauptung nicht aufrecht erhalten, mit dem überzähligen Y-Chromosom gehe eine bestimmte Eigenschaft, zum Beispiel Aggressivität, einher.

Nach MONEY et al. (1969), die die Daten von 35 XYY-Individuen unter dem Gesichtspunkt ihres Verhaltens zusammenstellten, stehen eher eine Impulsivität, die auch zu Aggression führen könne, zusammen mit einer unrealistischen Lebenseinstellung im Vordergrund. Sie verweisen auch auf die Ähnlichkeit in der Persönlichkeitsstruktur von XYY-Männern und Klinefelter-Patienten, die ebenfalls in einem höheren Prozentsatz unter den psychisch und sozial Auffälligen angetroffen würden.

2.1.5. Überzähliges X-Chromosom und Verhaltensstörungen

FERGUSON-SMITH hatte 1958 drei XXY-Männer unter 183 Insassen einer Anstalt für Schwachsinnige gefunden. Danach lag die Vermutung nahe, daß sich Männer mit einem überzähligen X-Chromosom in derartigen Anstalten anhäuferten. Mit Hilfe von Wangenschleimhautabstrichen konnten MACLEAN et al. (1962) unter 2 607 männlichen schwachsinnigen Anstaltsinsassen 0,9% mit einem chromatinpositiven Zellkernbefund ausmachen.

COURT-BROWN hatte schon 1962 darauf hingewiesen, daß 30% der chromatinpositiven Männer in einer psychiatrischen Heil- und Pflegeanstalt wegen asozialen Verhaltens eingewiesen worden waren. Dieser Zusammenhang wurde durch die Befunde von FORSSMAN und HAMBERT (1963) bestätigt, die in schwedischen Anstalten für Minderbegabte und schwer erziehbare Kriminelle 2% mit einem überzähligen X-Chromosom feststellen konnten.

CASEY et al. fanden 1966 in entsprechenden englischen Anstalten unter 942 männlichen Insassen 21 chromatinpositive (2,2%).

Bei einer Häufigkeit des XXY-Syndroms in der Normalbevölkerung von 0,2% (NIELSEN 1969) wäre demnach der Prozentsatz an chromatinpositiven Männern unter Schwachsinnigen und straffällig gewordenen Anstaltsinsassen auf etwa das Zehnfache erhöht.

Es gibt Hinweise dafür, daß eine Häufung unter sozial auffälligen auch für weibliche Träger eines überzähligen X-Chromosoms gilt. CASEY et al. (1966) fanden unter 410 weiblichen Gefängnisinsassen zwei mit einem zweifachen Chromatinbefund. KAPLAN (1967) konnte unter 379 jugendlichen weiblichen Delinquenten vier XXX-Frauen feststellen. In beiden Fällen ist der Prozentsatz von etwa 0,5% bzw. 1% gegenüber 0,12% in der Normalbevölkerung (MACLEAN et al. 1964) signifikant erhöht.

Bei ihren Untersuchungen an 727 Probanden aus bayerischen Strafvollzugsanstalten, Jugendstrafanstalten und Erziehungsheimen konnten MURKEN et al. (1971) fünf Träger eines überzähligen Y-Chromosoms und sieben Klinefelter-Probanden ermitteln.

Aufgrund dieser Befunde kann man sagen, daß nicht ein überzähliges Y-Chromosom spezifisch zu Aggressivität und Kriminalität führt, wie das zunächst geäußert wurde. Vielmehr scheint eine gestörte Genbalance ganz allgemein die Grundlage zu bilden für eine größere Empfänglichkeit prä-, peri- oder postnatal einsetzenden Einflüssen gegenüber, die allein oder gemeinsam einwirken müssen, bevor sich die genetische Schwäche voll manifestiert (MCNEY, 1969).

Demnach würden Träger von numerischen Gonosomenaberrationen unter ungünstigen äußeren Bedingungen eher als Normale Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen entwickeln.

2.1.6. Einfluß sozialer Faktoren auf das Verhalten von Trägern numerischer gonosomaler Aberrationen

Während PRICE und WHATMORE (1967) behauptet hatten, ihre XYY-Probanden kämen alle aus sozial unauffälligen Familien, berichten PFEIFFER et al. (1969) über vier von sieben Patienten, die ihren Vater nicht gekannt hätten, einer komme aus einer geschiedenen Ehe, der Bruder eines anderen sei straffällig geworden.

MONEY (1969) bezeichnet in 15 von 35 Fällen die Familien der XYY-Probanden als geeignet, psychische Störungen hervorzurufen. In 25% der Fälle lägen keine Angaben über die Familienverhältnisse vor, und nur in einem Viertel der Fälle seien sie nach allgemein anerkannten Maßstäben gut zu nennen. In drei Fällen sei ein Elternteil wegen Schizophrenie in Behandlung gewesen.

Auch CLEVELAND et al. (1969) berichten über Schizophrenie in der Familie einer ihrer XYY-Patienten.

MARINELLO et al. (1969) beschreiben vier Probanden mit einem überzähligen Y-Chromosom, die alle aus zerrütteten Familienverhältnissen kämen.

Heute stellt sich das Problem so dar: Die Frage, wie weit ein XYY-Karyotyp mit Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen einhergeht, ist nicht befriedigend geklärt. Der Einfluß sozialer Faktoren auf die Probanden mit manifesten Verhaltensstörungen ist ungenügend untersucht. Vor allem gibt es keine Berichte über die vielen psychisch und sozial Unauffälligen, die in der Bevölkerung vorhanden sein müssen.

Die vorliegenden Befunde stammen durchweg von selektierten Populationen, die sich durch Schwachsinn und Verhaltensstörungen auszeichnen. Um gültige Aussagen über die Zusammenhänge machen zu können, wären große Reihenuntersuchungen an unselektierten Populationen und prospektive Studien in größerem Rahmen notwendig, damit unauffällige Träger der Chromosomenanomalie festgestellt und ihre Entwicklung verfolgt werden könnten.

Die technischen Voraussetzungen dafür wurden durch die neue Methode der Fluoreszenzfärbung von Chromosomen gegeben.

2.2. Fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen an Chromosomen

2.2.1. Entdeckung der Methode

Bei ihren Untersuchungen an Metaphasechromosomen von Pflanzen und Tieren beobachteten CASPERSSON et al. (1968), daß bestimmte fluoreszierende Farbstoffe entlang der Chromosomen in unterschiedlicher Menge gebunden werden, so daß im UV-Mikroskop ein differenziertes Fluoreszenzmuster entsteht. Die Muster erwiesen sich als reproduzierbar und charakteristisch für jedes einzelne Chromosom, so daß sie zu deren Unterscheidung dienen können. Von den untersuchten Substanzen gaben Quinacrine mustard und Quinacrine dihydrochloride die deutlichsten und stabilsten Banden (CASPERSSON et al. 1969 a, b).

Auch an menschlichen Chromosomen konnten diese Banden nachgewiesen werden. Sie sind für alle 24 Chromosomentypen charakteristisch, identisch für homologe Chromosomen und entsprechende Chromosomen von verschiedenen Individuen (CASPERSSON et al. 1970).

Außer diesen Fluoreszenzbanden zeigen bestimmte Regionen einzelner Chromosomen eine besonders intensive Fluoreszenz, am auffälligsten der distale Abschnitt des langen Armes des Y-Chromosoms (L.ZECH, 1969). Diese Beobachtung wurde von anderen bestätigt und zugleich gezeigt, daß die intensive Fluoreszenz auch im Interphasekern nachweisbar ist (PEARSON et al. 1970, GEORGE 1970).

Außer dem Y-Chromosom haben auch andere Chromosomen bei manchen Menschen intensiv fluoreszierende Abschnitte, besonders die Chromosomen 3, 4, 13-15, 21 und 22 (CASPERSSON et al. 1970). Sie sind ebenfalls auch im Interphasekern sichtbar, variieren in der Intensität von einem Individuum zum andern, sind aber in den Zellen desselben Individuums konstant. Sie werden vererbt und können daher Bedeutung erlangen bei Vaterschaftsnachweisen, in der forensischen Medizin oder bei der Zurückverfolgung chromosomaler Aberrationen auf die Eltern (SCHNEDL, 1971).

2.2.2. Die Arbeiten an Metaphasepräparaten

Die Fluoreszenzmuster, wie sie von CASPERSSON et al. 1971 beschrieben wurden, erwiesen sich als so charakteristisch und konstant, daß sie auf der IV. Internationalen Konferenz für Standardisierung in der menschlichen Zytogenetik (Paris 1972) zur Grundlage für die Identifizierung jedes Chromosoms gemacht wurden.

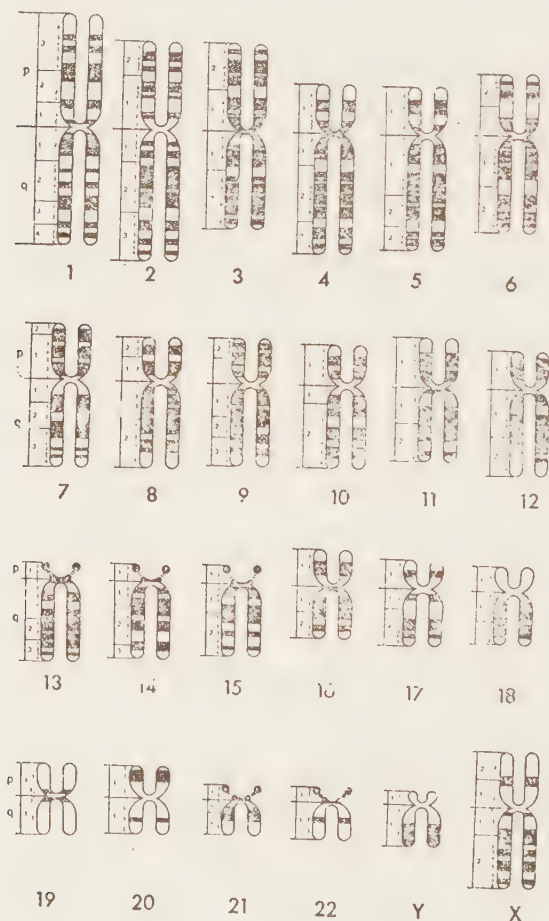


Abb.1 Schematische Darstellung der Chromosomen nach der Pariser Nomenklatur

Sie ermöglichten, Chromosomenanomalien genauer als zuvor nachzugehen.

Es gelang, überzählige Chromosomen speziell zu identifizieren, statt sie nur einer Gruppe zuzuordnen. So konnten zum Beispiel vier Fälle einer Trisomie eines Chromosoms der C-Gruppe als Trisomie 8 identifiziert werden (CASPERSSON et al. 1972). Die Unterscheidung zwischen Chromosom 21 und 22 wurde möglich (CASPERSSON 1970, O'RIORDAN et al. 1971), und es konnte gezeigt werden, daß das Down-Syndrom immer auf einer Trisomie 21 beruht.

Das Philadelphia-Chromosom, das man bei Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie findet, konnte als deletiertes Chromosom 22 erkannt werden (CASPERSSON et al. 1970).

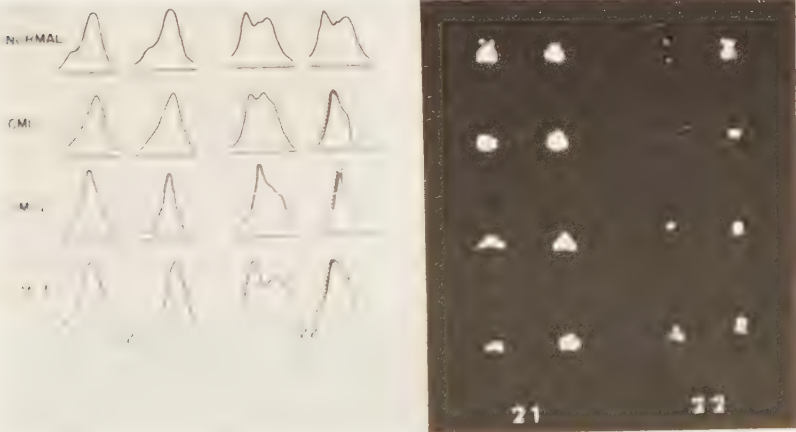


Abb.2 oberste Reihe: Fluoreszenzbild normaler G-Chromosomen
 darunter : " der G-Chromosomen dreier
 Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie,
 zeigt deletiertes 22 (Philadelphia-Chromosom)
 nebenstehend : dazugehörige Absorptionskurven

Andere strukturelle Anomalien sind untersucht worden. Mit der Fluoreszenzmethode ist es relativ leicht möglich, die Herkunft von Translokationschromosomen zu bestimmen. So kann zum Beispiel im Falle einer G-G Translokation zwischen einer 21-21 und einer 21-22 Translokation unterschieden werden (BREG et al. 1971, MIKKELSEN 1971, ALFI et al. 1971), was für den Träger von großer Bedeutung ist. Im ersten Fall ist nämlich das Risiko, Nachkommen mit einem unbalancierten Chromosomensatz zu bekommen, 100%, im zweiten wesentlich niedriger.

Diese wenigen Beispiele mögen genügen, um die Bedeutung der neuen Methode für die klinische Anwendung zu demonstrieren. Die vorliegende Untersuchung basiert auf der Entdeckung des sogenannten Y-body im Interphasekern.

2.2.3. Y-body im Interphasekern

Vor allen anderen Chromosomen zeichnet sich das Y-Chromosom durch die besonders intensive Fluoreszenz des distalen Abschnittes seines langen Armes aus (ZECH, 1969).

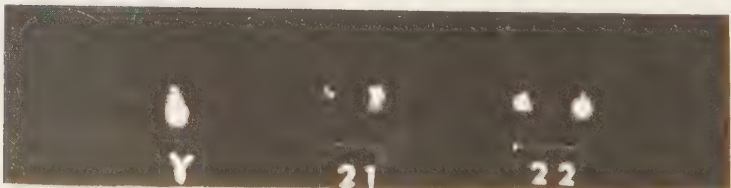


Abb.3 Y-Fluoreszenz im Vergleich zur Fluoreszenz der G-Chromosomen

Diese Beobachtung bestätigten PEARSON et al. (1970) und konnten außerdem nachweisen, daß die intensive Fluoreszenz im Interphasekern persistiert. An Präparaten von verschiedenen Geweben (Mundschleimhautepithelien, Hautfibroblasten, Lymphozyten) von 14 Männern, zehn Frauen und zwei bekannten XYY-Probanden konnten sie ein fluoreszierendes Körperchen immer dann nachweisen, wenn der Karyotyp ein Y-Chromosom enthielt, nicht aber in Zellen von Frauen. Bei den XYY-Männern zeigten sich gehäuft zwei Fluoreszenzkörperchen. Sie schlossen, daß das Fluoreszenzkörperchen dem Interphasestadium des fluoreszierenden Abschnittes des Y-Chromosoms entspricht und nannten es Y-body.

Die Bedeutung dieser Entdeckung wurde schnell erkannt, daß nämlich mit dieser Methode auf einfache Weise das Kerngeschlecht bestimmt und ein überzähliges Y-Chromosom nachgewiesen werden konnten, wie das für das X-Chromosom schon lange möglich war (BARR und BERTRAM 1949).

Die folgenden Untersuchungen dienten dazu, die Methode an verschiedenem Material zu testen: an Lymphozyten (POLANI und MUTTON 1971), Blutausstrichpräparaten (GEORGE 1971, CERVENKA et al. 1971, MAJEWSKI et al. 1971, MENDE und ALONSO 1971, CONEN et al. 1971), an Mundschleimhautepithelien (GEORGE 1971, MAJEWSKI et al. 1971), Amnionzellen (GEORGE 1971, CERVENKA et al. 1971, KHUDD und BENIRSCHKE 1971, MAJEWSKI et al. 1971) und Haarwurzelzellen (SCHWINGER et al. 1971, CERVENKA et al. 1971).

Es wurden die Verlässlichkeit und Aussagekraft der Methode an normalen Männern und Frauen und an bekannten Trägern von Chromosomenanomalien erprobt. Es handelte sich im einzelnen um XYY- (CERVENKA et al. 1971) und XYY-Probanden (MENDE und ALONSO 1971) und um 46,XY-Frauen (MENDE und ALONSO 1971). Dabei zeigte es sich, daß die Bestimmung des Kerngeschlechts eindeutig möglich war, daß Männer mit zwei Y-Chromosomen von normalen Männern unterschieden werden konnten und Zellen von XY-Frauen wie die normaler Männer erschienen.

Für verschiedene Gewebe wurden unterschiedliche Färbetechniken angegeben (GEORGE 1971) und die Vor- und Nachteile der beiden am häufigsten verwendeten Farbstoffe Quinacrine mustard und Quinacrine dihydrochloride diskutiert (POLANI und MUTTON 1971, MAJEWSKI et al. 1971).

Selbst in paraffin-fixiertem Gewebe (KHUOR und BENIRSCHKE 1973) und an eingetrockneten Blutsuren (MULLER et al. 1971) kann das Y-body nachgewiesen werden.

Damit war die Identität des Y-body mit dem Y-Chromosom hinreichend gesichert. Die Methode schien recht robust zu sein und praktisch an jedem Gewebe anwendbar. Die Verlässlichkeit und Reproduzierbarkeit waren überzeugend gezeigt worden, und man konnte daran gehen, den neuen Suchtest an unselektierten Populationen zu erproben.

2.2.4. Reihenuntersuchungen an unselektierten Populationen

Eine Reihe von offenen Fragen, die das XYY-Syndrom betreffen, sind im ersten Kapitel dargelegt worden, in dem Zusammenhang wurde auf die Wichtigkeit von Reihenuntersuchungen an unselektierten Populationen hingewiesen.

Solche Reihenuntersuchungen an Neugeborenen sind inzwischen mit der Fluoreszenzmethode durchgeführt worden: anhand von Mundschleimhautabstrichen (ROBINSON 1971, GOLOB und WAGENBICHLER 1973), von Harnwegsepithelien (BACCHIETTI et al. 1971) und von Fibroblasten der Nabelschnur (GREENSHER et al. 1971, 1972). Aus diesen Untersuchungen ergibt sich ein Fall von XYY auf 876 männliche Neugeborene.

Auch diese Untersuchungen sind im Umfang zu klein, um endgültige Aussagen über die tatsächliche Häufigkeit des XYY-Syndroms machen zu können. Sie demonstrieren aber die einfache Durchführbarkeit und den Erfolg der Methode: insgesamt drei Fälle von XYY-Karyotyp und ein Karyotyp 46,XY bei einem phänotypisch weiblichen Neugeborenen sind entdeckt und durch Chromosomenanalyse gesichert worden.

Für zukünftige Reihenuntersuchungen zur Entdeckung von numerischen Gonosomen-Aberrationen wäre noch auf eine Untersuchung hinzuweisen.

GREENSHER et al. (1971) stellten bei ihren Arbeiten an Fibroblasten der Nabelschnur fest, daß in 25 - 50% der weiblichen Zellen ein fluoreszierendes Barr-Körperchen zu beobachten war. Es ist durch seine Größe, diffuse Fluoreszenz und seine bevorzugte Lage an der Kernmembran deutlich von dem Y-body zu unterscheiden. Seine Identität mit dem Sexchromatin konnten die Autoren durch die darauffolgende Färbung mit Carbofuchsin beweisen.

Diese Untersuchungen machen es möglich, in Zukunft X- und Y-chromosomale Aberrationen in einem Arbeitsgang zu ermitteln, also noch einfacher und rationeller zu arbeiten, was gerade für groß angelegte Reihenuntersuchungen wichtig ist.



Abb.4 Barr-Fluoreszenz

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Seit dem fluoreszenzmikroskopischen Nachweis des Y-body im Interphasekern durch PEARSON et al. hat man eine der Bestimmung des Sexchromatins nach BARR entsprechende einfache Methode, routinemäßig die Y-Chromosomenkonstellation großer Gruppen zu ermitteln.

Unsere Untersuchung war als ein Vorversuch gedacht, um zu prüfen, wieweit sich die Methode zu einer Reihenuntersuchung Neugeborener im praktischen Einsatz eignet. Es sollten Kriterien für die Beurteilung aufgestellt und Aussagekraft, Treffsicherheit und Fehlerquellen ermittelt werden. Außerdem interessierte uns, ob und wie häufig gonosomale Aberrationen festgestellt werden können.

Es sollten alle Neugeborenen in der I. Universitäts-Frauenklinik in München vom 1. 1. 1972 bis zum 30. 6. 1972 untersucht werden. Als Untersuchungsmaterial dienten uns die Nabelschnüre der Neugeborenen. Es wurde parallel in zwei Gruppen gearbeitet. Eine Gruppe führte die Sexchromatinbestimmung durch, die auf BARR und BERTRAM (1949) zurückgeht. Wir bestimmten die Y-Chromosomenkonstellation mit der Fluoreszenzmethode.

Ich berichte hier über die Ergebnisse der Untersuchungen an insgesamt 319 Neugeborenen, die ich zusammen mit Franz Schuberl an der zytogenetischen Abteilung der Universitäts-Kinderpoliklinik durchgeführt habe.

3.1. Material und Methode

3.1.1. Gewinnung des Materials und Methode der Präparation

Wir führten unsere Untersuchungen anhand der Fibroblasten der Wharton'schen Sulze der Nabelschnur durch. Die Kerne dieser Zellen sind groß und oval mit einem klaren Neoplasma und daher gut zu beurteilen (GREENSHER et al. 1971).

Die Nabelschnüre wurden im Kreißsaal gesammelt und von uns möglichst täglich abgeholt. Zur Identifikation waren sie mit der Geburtsnummer versehen, aus der das Geschlecht der Neugeborenen nicht hervorging, so daß wir unsere Untersuchungen als Blindversuch durchführten.

Durch Auftupfen auf einen Objektträger fertigten wir von jeder Nabelschnur zwei Präparate an, wobei wir darauf achteten, daß die Schnittfläche frisch, wenig schleimig und möglichst unblutig war. Die Nabelschnüre wurden für eine eventuelle spätere Nachkontrolle in der Tiefkühltruhe eingefroren.

Die Präparate wurden luftgetrocknet und mindestens 7 min in absolutem Alkohol fixiert. Sie konnten so einige Tage aufgehoben werden.

Für die Fluoreszenzfärbung nahmen wir 0,5% Atebrin (Quinacrine dihydrochloride). Für die Färbung eignete sich das folgende von uns angewendete Verfahren (modifiziert nach GREENSHER et al. 1971):

3 min Färben mit 0,5% Atebrin
mehrmals spülen unter fließendem Leitungswasser
eindecken mit Aqua dest.

Ab 10 min nach der Färbung konnten die Präparationen begutachtet werden. Wurde zu früh ausgewertet, war die Fluoreszenz zu schwach, und es wurden leichter falsch negative Befunde erhoben. Zwei bis drei Stunden nach der Färbung verblieb die Fluoreszenz. Dasselbe geschah unter längerer Beleuchtung durch die Hg-Lampe.

Wir benutzten das Mikroskop "Orthoplan" der Firma Leitz, Wetzlar, mit einer Einrichtung für Auflicht- und Durchlichtfluoreszenz, Auflichtilluminator nach Ploem. Das Erregerspektrum von etwa 490 nm lieferte eine Quecksilberhochdrucklampe HBO 200 mit vorgeschalteten Erregerfiltern BG 12, BG 38 und dem fest installierten Sperrfilter K 495. Zusätzlich verwendeten wir die Sperrfilter K 510 und K 530.

Zur Auswertung der Präparate wurden geeignete Zellen bei 400facher Vergrößerung aufgesucht und mit Olinversion unter 1000facher Vergrößerung ausgewertet.

Zum Photographieren mit einer automatischen Aufsatzkamera "Ortholux" (Leitz, Wetzlar) verwendeten wir für Schwarzweißaufnahmen einen Film der Firma Ilford FP 4 DIN 22, für Farbphotos einen Film der Firma Kodak "Kodacolor X" 20 DIN.

3.1.2. Modifikationen der Methode

Wir fanden drei Möglichkeiten, die Präparate aufzubewahren, wenn man die Untersuchung nicht sofort durchführen konnte oder zur Kontrolle nachfärben wollte.

1. Luftgetrocknet konnten die Präparate bis zum nächsten Tag aufgehoben werden.
2. Besser war es, sie vorher zu fixieren, und zwar mindestens 7 min lang. Längere Fixierzeiten beeinträchtigten die Qualität der Präparate nicht (im Extremfall 24 Stunden). Fixierte Präparate haben wir nach einer Woche mit Erfolg auswerten können.
3. Schließlich konnten die Nabelschnüre selber in der Tiefkühltruhe einige Zeit erhalten bleiben. Wir haben bis zu sechs Tage alte Nabelschnüre aufgetaut und Präparate von guter Qualität herstellen können.

Gefärbte Präparate wurden abgedeckt, getrocknet und so aufgehoben. Sie konnten, wenn nötig, neu gefärbt werden.

Die meisten Autoren benutzen zum Differenzieren und Eindecken ein Phosphat-citrat Puffer vom pH 5,5 (MAJEWSKI et al. 1971, GREENSHER et al. 1971, GOLDB und WAGENBIETTER 1973).

Jeder Zellkern wurde für sich als Fluoreszenzkörperchen-positiv oder -negativ eingeordnet. Die positiven wurden weiter eingeteilt in (nach ROBINSON 1971)

1. einfach positive
2. doppelte, das heißt zwei gleichartige Fluoreszenz Körperchen, nicht weiter als $1/4$ des queren Kerndurchmessers voneinander entfernt.
3. zwei Fluoreszenzkörperchen, das heißt zwei gleichartige, weiter als $1/4$ des queren Kerndurchmessers voneinander entfernt. Diese würden zwei Y-Chromosomen entsprechen.
4. Haufen unklaren Ursprungs, wahrscheinlich Verunreinigungen.

Es wurden mindestens zwei weit voneinander entfernt liegende Stellen auf dem Objektträger untersucht.

War das Ergebnis zweideutig, das Präparat zu verschleimt oder verschmutzt oder waren zuwenig gute Zellen zu finden, wurde das zweite Präparat zur Begutachtung herangezogen.

Das Ergebnis der Kerngeschlechtsdiagnostik wurde dann mit dem klinischen Geschlecht, wie es im Geburtenbuch verzeichnet ist, und mit dem Ergebnis der anderen Arbeitsgruppe verglichen.

Wenn das Ergebnis nicht mit dem der anderen Arbeitsgruppe oder mit dem klinischen Geschlecht überein stimmte, wurde zunächst das zweite Präparat untersucht, eventuell die tiefgefrorene Nabelschnur aufgetaut und ein neues Präparat angefertigt. Waren die Ergebnisse weiterhin nicht eindeutig, wurde eine Chromosomenanalyse durchgeführt.

3.1.4. Methode der Chromosomenpräparation

Die Chromosomenanalyse wurde an Lymphozyten des peripheren Blutes vorgenommen. Für die Kultur wurde die Mikromethode nach ARAKAKI und SPARKES (1963) modifiziert angewandt, die auf die Methode von MOORHEAD et al. (1960) zurückgeht.

Das Prinzip dieser Kulturmethode besteht darin, daß das im Kulturmedium enthaltene P_hythämagglutinin (PHA) auf die kleinen Lymphozyten zellteilungsstimulierend wirkt. Außerdem fördert PHA die Agglutination und Sedimentation der Erythrozyten und trennt sie dadurch von den Lymphozyten.

Im Zeitraum von 65 bis 72 Stunden machen die so veränderten Lymphozyten eine Zellteilung durch. Gegen Ende dieser Zeit wird den Kulturen Colchizin beigemengt, das als Spindelgift die Zellteilung in der Metaphase anhält. Eine anschließende hypotone Behandlung zerstört die Erythrozyten und läßt die Lymphozyten anschwellen.

Als Kulturmedium dient das Chromosomenmedium 1 A GIBCO, bestehend aus EAGLES Minimal-Medium, fetalem Kälberserum, Heparin, Penicillin, Streptomycin und PHA. Davon werden für jede Probe vier ml in graduierte spitzkonische Zentrifugenröhrchen gegossen.

Dem Neugeborenen werden nach Anstechen mit einer Hämostilette 0,1 ml Blut mit einer sterilen Pipette aus der Ferse entnommen.

Das Blut wird zum Kulturmedium gegeben, die Kulturen werden 68 Stunden lang im Brutschrank bei 37°C inkubiert. Drei Stunden vor dem Ende der Inkubationszeit wird Colcemid in einer Konzentration von $6 \cdot 10^{-6}$ g/ml zugefügt. Die Kulturen werden durchgemischt und bis zum Ende der vorgesehenen Zeit wieder in den Brutschrank gestellt.

Drei Stunden nach der Colcemidzugabe werden die Kulturen noch einmal durchgemischt und dann bei 1000 U/min 5 min lang zentrifugiert. Der Überstand wird vorsichtig bis auf 0,5 ml abgesaugt.

Zur Quellung der Zellen werden 1,5 - 2 ml Aqua dest. von 37°C zugefügt und die Proben dann weitere 15 min. inkubiert.

Danach wird 5 min lang bei 600 U/min zentrifugiert und der Überstand auf 0,5 ml abgesaugt.

Die Fixation erfolgt durch Überschichten mit Methanol-Essigsäure im Verhältnis 1 : 3 bis zum Rand des Röhrchens.

Bei 800 U/min werden die Proben zentrifugiert und der Überstand abgesaugt. Dieser Vorgang wird wiederholt.

Der Bodensatz wird aus 15 - 20 cm Höhe auf fettfreie, feuchte Objektträger aufgetropft und dieser dann durch die Flamme eines Bunsenbrenners gezogen.

Die Färbung erfolgt in frisch zubereiteter GLEMSA-Lösung (Verdünnung 1 : 20 mit auf pH 7,2 gepuffertem Aqua dest.) wenigstens 20 min lang.

Zur Auswertung der Präparate wird unter dem Mikroskop bei mittlerer Vergrößerung eine geeignete, das heißt gut isolierte und ausgebreitete Metaphaseplatte aufgesucht und bei 1000facher Vergrößerung ausgewertet.

Es wurden von jedem Präparat zehn Metaphaseplatten beurteilt.

3.2. Ergebnisse

Untersucht wurde Material von insgesamt 319 Neugeborenen. Davon wurden aufgrund der Fluoreszenzfärbung 147 eindeutig als weiblich, 166 eindeutig als männlich klassifiziert, was mit dem klinischen Geschlecht in Einklang stand.

In einem Fall, in dem bei der ersten Zählung nur 12% Fluoreszenzkörperchen-positive Kerne festgestellt wurden, konnten bei der Auszählung des zweiten Präparates 58% positive und 2% mit doppelten Fluoreszenzkörperchen nachgewiesen werden. Die Fluoreszenzkörperchen waren so klein und schwach, daß sie bei der ersten Zählung größtenteils übersehen worden waren. Die Chromosomenanalyse bestätigte den Karyotyp 46,XY.

Damit konnten 147 Neugeborene mit der Methode als weiblich, 167 als männlich richtig klassifiziert werden.

Über die zwei falsch positiven und drei falsch negativen Befunde berichte ich weiter unten.

3.2.1. Befunde bei weiblichen Neugeborenen

Die Häufigkeit von positiven Fluoreszenzkörperchenbefunden bei klinisch weiblichen Neugeborenen betrug 5,2%.

Es ist unwahrscheinlich, daß diese das Vorhandensein eines Y-Chromosoms anzeigen. Während GREENSHER et al. (1971) in Nabelschnurzellen von weiblichen Neugeborenen keine Fluoreszenzkörperchen fanden, berichten andere Autoren jeweils über einen bestimmten Prozentsatz:

5% (MAJEWSKI et al. 1971), 5,4% (ROBINSON 1971), 3,8% (HELLWEG-FRÜND et al. 1972), alle an Mundschleimhautepithelien.

MAJEWSKI et al. vermuten, daß es sich hierbei um fluoreszierende Abschnitte anderer Chromosomen handelt (CASPERSSON et al. 1970). Zusammen mit ROBINSON und HELLWEG-FRÜND et al. neigen wir zu der Annahme, daß in den meisten Fällen Fluoreszenzkörperchen in weiblichen Zellen auf Verschmutzung durch Bakterien und Zelltrümmer zurückzuführen sind.

Dafür spricht die Beobachtung, daß Fluoreszenzkörperchen in weiblichen Zellen sich hinsichtlich der Größe und Intensität der Fluoreszenz voneinander unterscheiden. Auch sieht man in qualitativ schlechteren Präparaten einen höheren Prozentsatz von Fluoreszenzkörperchen mit einem Anteil an Haufen, die in guten Präparaten überhaupt nicht beobachtet werden. In einzelnen Fällen haben wir bis zu 25% Fluoreszenzkörperchen-positive Zellen gezählt.

In zwei Fällen wurde ein so hoher Prozentsatz an Fluoreszenzkörperchen-positiven Kernen gefunden, daß die Geschlechtszuordnung nicht eindeutig war.

- | | | |
|----|------------|-----|
| I | 1. Zählung | 52% |
| | 2. Zählung | 28% |
| II | 1. Zählung | 34% |
| | 2. Zählung | 34% |

In beiden Fällen ergab die Chromosomenanalyse einen Karyotyp 46,XX.

In beiden Fällen handelte es sich um schlechtere Präparate mit Fluoreszenzkörperchen unterschiedlicher Größe und Intensität, so daß zwar jede Zelle für sich als positiv bewertet werden mußte, subjektiv aber doch der Eindruck entstand, daß es sich nicht um Y-bodies handelt.

Beide Fälle wurden am Anfang der Untersuchung gefunden. Mit der Zeit gewannen wir mehr Sicherheit in der Unterscheidung zwischen Y-bodies und Fluoreszenzkörperchen anderer Herkunft.

Es kamen also zwei ungünstige Momente zusammen, die zur Fehlinterpretation der Präparate führten: schlechte Qualität der Präparate und mangelnde Erfahrung der Untersucher.

3.2.2. Befunde bei männlichen Neugeborenen

167 männliche Neugeborene sind entsprechend ihrem klinischen Geschlecht richtig klassifiziert worden. Die Häufigkeit von einfach positiven Befunden schwankte im Einzelfall zwischen 36% und 94% und lag durchschnittlich bei 73,4%. Das stimmt in etwa mit den von GREENSHER et al. 1971 für die Fibroblasten der Nabelschnur angegebenen 75% überein.

Die Mehrzahl der Zellen zeigte einfache Fluoreszenzkörperchen. Doppelte wurden in 3,6% aller Zellen beobachtet. In einzelnen Fällen konnten bis zu 22% Doppelte gezählt werden. Dabei handelte es sich durchweg um schöne Präparate. Wir ließen ein Kind karyotypieren, das eine Frequenz von 22% Doppelten hatte. Der Karyotyp war 46,XY, was ein weiterer Hinweis für die These ist, daß Doppelte Y-äquivalente ohne klinische Bedeutung sind.

64 Neugeborene hatten vereinzelt zwei Fluoreszenzkörperchen. Im Ganzen waren 1,2% aller Zellen zweifach positiv.

COURT-BROWN et al. (1966) hatten an Blutkulturen gezeigt, daß 0,03% der Zellen erwachsener XY-Männer einen Karyotyp 47,XXY hatten.

Unser Befund ist allerdings viel höher. Auch hat ROBINSON (1971) an 16 978 Zellen von 5 406 männlichen Babies mit einem Karyotyp 46,XY keine einzige XYY-Zelle gefunden.

Wahrscheinlicher ist, daß es sich um Fehlinterpretationen handelt. Da in weiblichen Zellen 5,2% Fluoreszenzkörperchen gefunden worden sind, muß man annehmen, daß etwa der gleiche Prozentsatz in männlichen Zellen falsch positiv ist, was entweder den Prozentsatz an einfach positiven Befunden erhöht oder zur Fehlinterpretation als zweites Y-body führt.

Haufen haben wir in 0,6% aller Zellen gefunden. Sie sind wohl als Verunreinigung anzusehen. In den beiden letzten Monaten wurden keine Haufen registriert.

Frequenzen in Zellen männlicher Neugeborener

Anzahl der Fälle	167
Gesamtzahl der Zellen	8 700
Gesamtzahl der Fluoreszenz- körperchen-positiven Zellen	73,4%
Zellen mit einem Fluoreszenz- körperchen	68%
Zellen mit Doppelten	3,6%
Zellen mit zwei Fluoreszenz- körperchen	1,2%
Zellen mit Haufen	0,6%

In zwei Fällen war der Prozentsatz an Fluoreszenzkörperchen-positiven Zellen auffallend niedrig:

I 38%

II 32%

In beiden Fällen handelte es sich um sehr kleine Fluoreszenz-Körperchen, die leicht übersehen werden konnten. Sie waren aber so einheitlich, daß sie subjektiv sicher als männlich klassifiziert wurden.

Der Karyotyp war in beiden Fällen wie erwartet 46,XY.

Drei klinisch männlich Neugeborene wurden als weiblich klassifiziert.

I	1.	Zählung	46
	2.	"	68
	3.	"	50% sehr kleine, schwach leuchtende Fluoreszenzkörperchen
II	1.	"	28
	2.	"	165
III	1.	"	105
	2.	"	105

Das erste Kind, ein Frühgeborener, starb kurz nach der Geburt, so daß wir keine Chromosomenanalyse durchführen konnten.

Die Kinder II und III hatten einen normalen 46,XY-Karyotyp. Beide Präparate waren von minderer Qualität und schleimig gewesen.

Wir fanden keinen Fall von XYY-Syndrom.

4. DISKUSSION

4.1. Diskussion der eigenen Ergebnisse

Die Nabelschnur bietet wesentliche Vorteile bei Reihenuntersuchungen unselektierter Neugeborener gegenüber den üblichen Mundschleimhautabstrichen:

Das Kind wird durch die Untersuchung nicht belästigt und der Klinikbetrieb nicht gestört. Die Nabelschnüre können im Kreißsaal gesammelt und eventuell tiefrefrozen aufgehoben werden. Die Kerne der Fibroblasten sind gut zu beurteilen.

Trotzdem gibt es in der Literatur nur die Berichte einer Arbeitsgruppe (GREENSHER et al. 1971, 1972).

So ist es schwierig, genauere Kriterien für die Auszählung anzugeben. Wir fanden in 73,4 % aller männlichen Zellen einen positiven Fluoreszenzkörperchenbefund in gutem Einklang mit den Angaben der oben genannten Autoren von 75%.

4.1.1. Einfluß subjektiver Befundungskriterien

Im Laufe unserer Arbeit zeigte sich deutlich der Einfluß der subjektiven Befundungskriterien der Untersucher. So war zwar nach einer Einarbeitungszeit die Treffsicherheit bei beiden gleich groß, aber es gab deutliche Unterschiede in den Frequenzen.

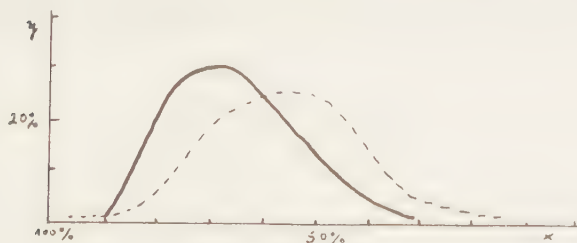


Abb. 6: Unterschiedliche Verteilung der Zellen mit einfach positiven Fluoreszenzkörperchenbefunden in % (x) bei männlichen Neugeborenen in % (y) bei den beiden Untersuchern. — Dezséry - - - Schubert

Die gleiche Erfahrung teilen GOLOB und WAGENBICHLER (1973) bei ihren fluoreszenzmikroskopischen Untersuchungen an Mundschleimhautabstrichen von 1000 Neugeborenen.

Auch MELINEG-FRÜND et al. (1972) konnten einen Unterschied bei den Ergebnissen ihrer beiden Arbeitsgruppen feststellen. An Mundschleimhautepithelien von insgesamt 97 männlichen Gefangenen fand eine Gruppe 68%, die andere 84% Fluoreszenzkörperchen-positive Zellen.

4.1.2. Größenunterschiede des Fluoreszenzkörperchens

In zwei Fällen erhoben wir einen deutlich unterdurchschnittlichen Befund. Beidesmal handelte es sich um besonders kleine, schwach leuchtende Fluoreszenzkörperchen, die aber durch ihre Uniformität in Größe und Leuchtkraft als Y-bodies erkannt wurden.

Größenunterschiede des Y-Chromosoms und damit auch des Fluoreszenzkörperchens sind in der Literatur verschiedentlich beschrieben.

SCHNEIDL (1971) vermaß fluoreszenzgefärbte Metaphasepräparate von Y-Chromosomen unterschiedlicher Größe von 40 normalen 46,XY-Männern und konnte drei Abschnitte unterscheiden.

1. den kurzen Arm, der keine signifikanten Längenunterschiede zeigt, 2. den unauffällig fluoreszierenden Teil und 3. den stark fluoreszierenden distalen Abschnitt des langen Armes. Vor allem dieser variierte beträchtlich in der Länge. Das würde eine unterschiedliche Größe des Fluoreszenzkörperchens gut erklären.

Ähnliche Beobachtungen machten BOBROW et al. 1971.

In drei Fällen erhoben wir einen überwiegend negativen Fluoreszenzkörperchenbefund an klinisch männlichen Neugeborenen. Eins davon starb bald nach der Geburt, so daß wir keine Chromosomenanalyse durchführen konnten. Die beiden anderen hatten einen Karyotyp 46,XY.

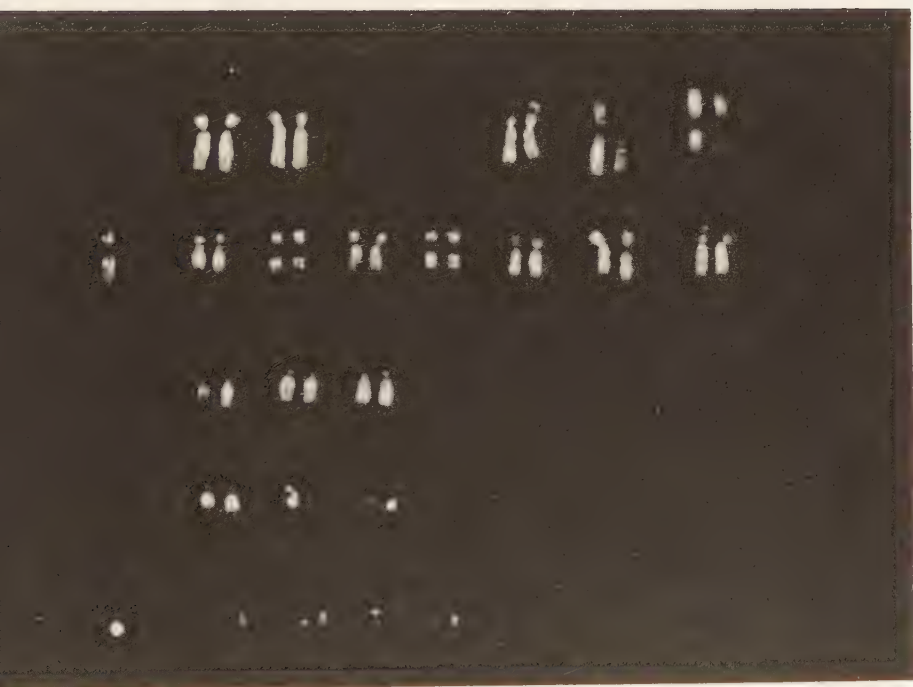


Abb.7 männliches Karyogramm

BORGANKAR und HOLLANDER (1971) berichteten über zwei Patienten mit sehr kleinen Y-Chromosomen, die überhaupt keine Fluoreszenz des distalen Abschnittes des langen Armes aufwiesen. Sie führen das auf eine mögliche Deletion des distalen heterochromatischen Teils des langen Armes zurück. Es handelt sich um fruchtbare, sexuell unauffällige Männer, was dafür spricht, daß der heterochromatische distale Anteil nicht wesentlich für die männliche Differenzierung ist.

Diese Beobachtung wurde von anderen Untersuchern bestätigt. RETIEF und VAN NIEKERK (1971) berichten über einen Mann mit primärer Infertilität und nicht fluoreszierendem, kleinen Y-Chromosom. GOLOB und WAGENBICHLER (1973) fanden einen Fall unter 527 männlichen Neugeborenen mit einem besonders kleinen Y-Chromosom, das in Interphase- und Metaphasepräparaten keine intensive Fluoreszenz zeigte.

Wahrscheinlicher sind unsere Fälle Befundungsfehlern anzulasten. Wie so etwas zustande kommen könnte, verdeutlichen LEWIN und CONEN (1971) an drei Fällen von eindeutigen Y-bodies, die aber so klein und schwierig zu sehen waren, daß sie leicht als negativ hätten eingestuft werden können.

4.1.3. Doppelte Fluoreszenzkörperchen

Wir fanden in 3,6% aller männlichen Zellen doppelte Fluoreszenzkörperchen. Ihre Herkunft ist nicht sicher geklärt. Sie werden in einem bestimmten Prozentsatz von männlichen Zellen gefunden, wobei für verschiedene Gewebe unterschiedliche Zahlen angegeben werden:

Mundschleimhaut 10-20% (PEARSON et al. 1970), 15% (MAJEWSKI et al. 1971), 12,9% (ROBINSON 1971).

Lymphozyten 1-1,5% (MAJEWSKI et al. 1971), unter 3% (CONEN et al. 1971).

MAJEWSKI et al. (1971) vermuten, daß es sich bei den Doppelten um die beiden langen Arme des sich verdoppelnden Y-Chromosoms handelt, der Kern sich also in der G2 Phase befindet.

SCHWINGER und PERA (1972) dagegen konnten bei der photometrischen Bestimmung des relativen DNS-Gehaltes von Feulgen-gefärbten Chromosomen keinen Zusammenhang zwischen doppelten Fluoreszenz-Körperchen und Zellzyklus feststellen. Alle Kerne gehörten der G1 Phase an. Sie führen das Auftreten von doppelten Fluoreszenz-Körperchen vielmehr auf den Vorgang der Präparation zurück und verweisen darauf, daß Zellen, die wenig mechanisch belastet werden, wie Lymphozyten, Zellen von Amnionflüssigkeit oder von Fibroblastenkulturen selten, Haarwurzelzellen dagegen, die nach der Fixierung von Haarfollikeln mechanisch abgestreift werden, häufig doppelte Fluoreszenz-Körperchen aufweisen. Sie diskutieren die Möglichkeit, daß der intensiv fluoreszierende Abschnitt des Y-Chromosoms aus zwei nahe beieinander liegenden Teilen besteht, die durch die Präparation mechanisch auseinandergezogen werden können. Auf jeden Fall scheint es sich um Y-Äquivalente ohne klinische Bedeutung zu handeln.

In allen in der Literatur beschriebenen Fällen war die Unterscheidung von zwei Fluoreszenz-Körperchen, wie sie im Falle von zwei Chromosomen im Karyotyp gefunden werden, aufgrund der Entfernung ohne weiteres möglich.

4.1.4. Falsch positive Befunde

In zwei Fällen erhoben wir bei phänotypisch weiblichen Neugeborenen einen so hohen positiven Fluoreszenz-Körperchenbefund, daß wir eine Chromosomenanalyse durchführten. Beide hatten den Karyotyp 46,XX.

Da wir keine Erfahrung mit der Fluoreszenzfärbung von Metaphasepräparaten haben, konnten wir nicht feststellen, ob es sich um stark fluoreszierende Abschnitte anderer Chromosomen handelte, besonders der Chromosomen Nr. 3, 13-15, 21-22 (CASPERSSON et al. 1970, MOSCETTI et al. 1971). Das wäre auf jeden Fall eine mögliche Fehlerquelle gewesen.

GOLOB und WAGENRICHLER (1973) konnten einen Fall von falsch positivem Fluoreszenz-Körperchenbefund auf intensive Fluoreszenz eines Chromosoms Nr. 3 zurückführen.



Abb.8 weibliches Karyogramm

Da aber in beiden Fällen die Präparate von minderer Qualität waren und am Anfang der Untersuchungsreihe auftraten, ist es wahrscheinlicher, daß es sich um Fehlbefunde handelt, wie ich in Kapitel 3.2.1. bereits dargelegt habe.

Neben der Erfahrung der Untersucher spielte der Grad der Verschmutzung der Präparate eine große Rolle. Zwar war in den meisten Fällen die Unterscheidung von Y-bodies, die in ihrer Größe und Leuchtkraft stets gleichartig erscheinen, und Zelltrümmern und Bakterien, die sich in dieser Hinsicht unterscheiden, leicht möglich. In Einzelfällen, besonders, wenn das Präparat schleimig war, ergaben sich doch Schwierigkeiten.

Die Qualität der Präparate war sehr unterschiedlich und hing hauptsächlich vom Alter der Nabelschnur und der Art der Lagerung im Kreißsaal ab. Von frischen Nabelschnüren oder solchen, die im Kühlschrank gelagert wurden, konnten bessere Präparate angefertigt werden. Ältere Schnüre waren oft recht schleimig.

Daher brachte das Einfrieren und Auftauen der Nabelschnüre zur Anfertigung eines zusätzlichen Präparates in den meisten Fällen keinen wesentlichen Vorteil, da die Beschaffenheit der Schnüre dadurch nicht verbessert wurde.

4.1.5. Zur Häufigkeit des XYY-Syndroms

Wir fanden kein Neugeborenes mit einer Y-chromosomalen Aberration. Bei einer angenommenen Häufigkeit des XYY-Syndroms von 1 : 800 männlichen Neugeborenen entspricht es der Erwartung, daß wir unter 169 männlichen Babies keines mit einem Karyotyp 47,XYY gefunden haben. Die Untersuchungsreihe wurde vom 1. 7. 1972 an von zwei anderen Kollegen weitergeführt (Piniek und Legiehn).

Aufgrund der eigenen Arbeiten, die als ein Vorversuch zu einer Reihenuntersuchung gedacht waren, können wir keine Angaben über Kriterien für die Erkennung der XYY-Konstellation anhand der Fibroblasten der Nabelschnur machen.

GREENSHER et al. (1972) fanden unter 1 873 männlichen Neugeborenen zwei Fälle von XYY. Sie geben aber ihre Ergebnisse nicht aufgeschlüsselt an. Entsprechend den Ergebnissen anderer Autoren an anderem Material (PEARSON et al. 1970, ROBINSON 1971, GOLDB und WAGENBICHLER 1973, HELLWEG-FRÜND et al. 1972) würden wir einen insgesamt höheren Prozentsatz an positiven Befunden mit einem erhöhten Anteil an Doppelten und zwei Fluoreszenzkörperchen erwarten.

Im Ganzen sprechen unsere Untersuchungen nicht dagegen, daß man mit Hilfe der Fluoreszenzmethode kombiniert mit Chromosomenanalyse der zweifelhaften Fälle eine Reihe von gonosomalen Aberrationen aufdecken kann, die sonst klinisch unbemerkt geblieben wären und für den Träger ein gewisses Risiko bedeuten, später psychisch oder sozial auffällig zu werden.

4.2. Probleme bei der Betreuung von Kindern mit gonosomalen Aberrationen, insbesondere dem XYY-Syndrom

Das Auffinden von Trägern numerischer gonosomaler Aberrationen, die klinisch unauffällig sind, soll zwei Zwecken dienen. Einmal der Erforschung des betreffenden Syndroms, von Häufigkeit, Ätiologie, Epidemiologie, Risikofaktoren, Art und Häufigkeit von assoziierten Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen. Zum anderen soll eine möglichst frühzeitig einsetzende Betreuung des betroffenen Kindes und seiner Familie ermöglicht werden.

HARRIS und ROBINSON (1971) berichten über eine groß angelegte Studie an über 21 000 Neugeborenen in Denver, Colorado. Träger X-chromosomaler Aberrationen wurden mit Hilfe der Sexchromatinbestimmung ermittelt, verdächtige Fälle durch Chromosomenanalyse überprüft. Die auf diese Weise gefundenen Kinder wurden weiter untersucht. Um Aufschluß über prädisponierende Faktoren, Risikofälle und den Einfluß äußerer Faktoren zu gewinnen, wurden ausführliche anamnestische Daten über das Neugeborene und seine Mutter zusammengestellt. Das Kind wurde körperlich untersucht und Geburts- und Konzeptionsdatum, Dauer der Schwangerschaft, Geburtsgewicht und Blutgruppe festgestellt. Von der Mutter wurde eine ausführliche Familien- und Eigenanamnese erhoben mit Angaben über Viruserkrankungen, Medikamenteneinnahme, Strahlenexposition, Blutsverwandtschaft und Blutgruppe der Eltern und ethnische Herkunft. Außerdem wurden die Art der Schwangerenbetreuung, Aufenthalte während der Schwangerschaft, sozialer Status und die Gonosomenkonstellation von Eltern und Geschwistern ermittelt.

Ähnlich umfassende Untersuchungen sind jetzt durch die neue Methode der Bestimmung des Y-Chromosoms durch die Fluoreszenzfärbung möglich geworden.

Vom ärztlichen Standpunkt aus noch wichtiger ist die Frage, wie der behandelnde Arzt sich verhalten soll, wenn er ein Kind mit einer gonosomalen Aberration zu betreuen hat.

Was soll er den Eltern sagen, wann und in welcher Weise therapeutisch eingreifen. Diese Fragen sind schwer zu beantworten. Denn obwohl Träger eines überzähligen Gonosoms ein höheres Risiko haben, psychisch oder sozial auffällig zu werden als Individuen mit einem normalen Chromosomensatz, kann die Prognose für das einzelne Kind nicht gestellt werden.

ELLER et al. (1971) betreuten fünf Jahre lang 27 von 32 Kindern, die von HARRIS und ROBINSON (1971) im Verlauf der oben genannten Studie entdeckt worden waren.

Sobald die Diagnose feststand, wurde der Hausarzt benachrichtigt und die Eltern vorsichtig aufgeklärt. Man sagte ihnen, daß in den Zellen ihres Kindes etwas nicht in Ordnung sei, ohne das Wort Geschlechtschromosom zu erwähnen, und daß solche Kinder später eventuell Lernschwierigkeiten haben könnten. Man bot ihnen die Betreuung des Kindes an, um bei auftretenden Problemen behilflich zu sein und mehr über das Syndrom zu erfahren.

Wenn die Eltern einwilligten, wurden die Kinder in regelmäßigen Abständen körperlich und psychologisch untersucht. Die Eltern wurden ermutigt, auftretende Schwierigkeiten zu diskutieren. Wenn nötig, wurden sozialtherapeutische Maßnahmen eingeleitet wie Betreuung durch eine Gemeindeschwester oder Einweisung in eine Vorschule.

Die Autoren schildern die Reaktion der Eltern. Einige blieben gleichgültig, andere zeigten Abwehr oder eine übertriebene Fürsorglichkeit. Es erhob sich die Frage, ob die Offenheit gegenüber den Eltern richtig sei, ob nicht durch die ständige ärztliche Beobachtung und die geweckte Aufmerksamkeit der Eltern die Entwicklung des Kindes modifiziert und ungünstig beeinflusst werden könnte.

Die Autoren entschieden sich für eine Aufklärung der Eltern, da diese ein Recht darauf hätten, genau über die Besonderheit ihres Kindes aufgeklärt und auf eventuell auftretende Schwierigkeiten vorbereitet zu sein. Außerdem sei die Mitarbeit der Eltern die Voraussetzung für eine erfolgreiche Durchführung der Studie.

VALENTINE et al. (1971) schätzen die Gefahr, in den Eltern eine negative Erwartungshaltung zu wecken, höher ein: "Kann man sich eine Situation vorstellen, die mit größerer Wahrscheinlichkeit zu einer abnormen Erziehung eines Kindes führt, als wenn seine Eltern glauben, daß es für ein kriminelles Leben prädestiniert ist?" Sie verweisen auf ein Elternpaar, das bedauerte, die richtige Diagnose erfahren zu haben, da es seinem Kind nur noch mit Sorge und Vorbehalten begegnen könnte.

VALENTINE et al. ziehen es vor, die Eltern nicht aufzuklären. Um die Kinder trotzdem überwachen zu können, bestellen sie sie unter einem Vorwand zur Untersuchung.

Adoptiveltern gegenüber sind sie allerdings offen, da diese die Möglichkeit hätten, das Kind abzulehnen. Sie können über einen Fall von Adoption eines XY-Kindes berichten, die Eltern sind durch das Wissen um die Anomalie nicht abgeschreckt worden.

Eine solche Bereitschaft der Adoptiveltern, das Risiko auf sich zu nehmen, kann man so verstehen, daß sie bereit sind, sich in besonderem Maße um das Kind zu kümmern. ELLER et al. (1971) berichten über ein Paar, das erst sechs Monate nach der Geburt seines XXX-Kindes über dessen Besonderheit informiert wurde und hinterher bedauerte, nicht früher und vollständiger aufgeklärt worden zu sein. Man kann annehmen, daß engagierte Eltern eine gute Voraussetzung bieten, daß sich das gefährdete Kind ungestört entwickeln kann.

HOOK (1973), der zum Teil die Vorbehalte von VALENTINE et al. teilt, weist darauf hin, daß durch eine umfassende Aufklärung Schuldgefühle bei den Eltern verhaltensgestörter Kinder und bei bereits straffällig gewordenen Trägern der Anomalie abgebaut werden könnten. MONEY (1971) kann am Beispiel eines XY-Patienten die therapeutischen Konsequenzen eines solchen Abbaus von Schuldgefühlen aufzeigen.

Der Junge fiel mit elf Jahren durch ein Benehmen auf, das an ein hirngeschädigtes oder schizophreses Kind erinnerte.

Nach ausführlichen Aussprachen mit den Eltern wurde es ihnen möglich, eine freiere Beziehung zu ihrem Sohn und damit für ihn ein wesentlich günstigeres Klima herzustellen. Seine Ver-
setzung in eine Sonderschule trug noch dazu bei, den Druck auf ihn zu verringern. Mit 17 Jahren war er zwar noch etwas seltsam und kindisch, aber sozial weitgehend unauffällig.

Auch im Umgang mit den verhaltensgestörten XYY-Probanden selbst tritt MONTY für eine umfassende Aufklärung nach dem neuesten Stand der Wissenschaft ein, und er kann auf gute Ergebnisse in zwei Fällen verweisen.

Über Therapiemöglichkeiten gibt es nur wenige Hinweise in der Literatur. Insbesondere gibt es keine spezifische Therapie für das XYY-Syndrom.

Die meisten bisher gefundenen und in ihrer Entwicklung verfolgten Kinder sind jünger als sechs Jahre (ELLER et al. 1971, VALENTINE et al. 1971), und bisher sind nur minimale therapeutische Eingriffe erfolgt: Empfehlung zu einem Vorschulbesuch (ELLER et al.), Sprachtherapie in vier Fällen (ELLER et al., VALENTINE et al.). Vier Kinder sind der Betreuung durch eine Gemeindeschwester empfohlen worden, da ihre häuslichen Verhältnisse sehr ungünstig waren.

Wie wichtig der soziale Hintergrund der Kinder ist, wird durch die Fallberichte deutlich. Von vier Kindern der Eller-Studie (drei mit einem XXX- eines mit einem XO-Karyotyp), die durch eine unterdurchschnittliche Intelligenz auffielen, wiesen zwei auch Zeichen eines Deprivations-syndroms auf.

VALENTINE et al. berichten über ein unehelich geborenes XYY-Kind, das mit zwei Jahren ein jähzorniges und aggressives Verhalten zeigte. Es wechselte mehrmals die Pflegefamilie und kam zuletzt zu liebevollen Pflegeeltern, bei denen es bleiben konnte. Zuletzt wurde es mit vier Jahren drei Monaten gesehen. Es war wesentlich ruhiger geworden, und sein Verhalten konnte als normal bezeichnet werden.

Ebenso berichtet KILLMANN (1970) über einen 15-jährigen XYY-Jungen, der aufgrund von psychologischen Untersuchungen eine Neigung zu Aggressivität zeigte, aber durch seine günstigen häuslichen Verhältnisse eine gute soziale Anpassung erreichen konnte.

Ziel einer Therapie muß es demnach sein, für das Kind ein Klima von Stabilität und Wärme herzustellen. Das kann nach dem bisher Geübten am besten durch eine vorsichtige und einfühlsame, aber offene Aussprache mit den Eltern und Erziehern des betroffenen Kindes erreicht werden. Dabei sollte besonders auf die vielen völlig unauffälligen Träger der Chromosomenanomalie hingewiesen und den Eltern die Vorstellung einer unabdingbaren Vorherbestimmung genommen werden.

Auch den bereits verhaltensgestörten oder straffällig gewordenen XYY-Individuen gegenüber scheint eine offene Aufklärung eine gute Methode zu sein, wie MONEY (1971) am Beispiel von zwei jugendlichen Patienten zeigt.

Anhand dieser wenigen Beispiele konnten die Probleme, die sich bei der Betreuung von XYY-Patienten ergeben können, nur angedeutet werden. Erst durch langfristige Beobachtung einer großen Zahl von Trägern dieser Anomalie wird man eine Aussage über die Art und Häufigkeit von Verhaltens- und Persönlichkeitsstörungen machen und Therapiemöglichkeiten entwickeln können.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde ein Überblick über das XYY-Syndrom gegeben, wie es sich in der Literatur bis 1971 darstellt. Dabei wurden die Vielfalt und Widersprüchlichkeit der Befunde herausgestellt, besonders was den Zusammenhang zwischen XYY-Karyotyp und Kriminalität angeht.

Es wurde näher eingegangen auf die Arbeiten von JACOBS et al. 1965, auf die der Verdacht zurückgeht, XYY-Männer seien aggressiv, hochwüchsig und schwachsinnig, und die darauffolgenden psychologischen Untersuchungen, die diese These in dieser einfachen Form widerlegen und auf die Ähnlichkeit zwischen Verhaltensstörungen von XYY- und XXY-Männern verweisen.

Auf die Lückenhaftigkeit und Einseitigkeit unseres Wissens über das XYY-Syndroms wurde hingewiesen und gleichzeitig die Wichtigkeit von Reihenuntersuchungen unselektierter Populationen herausgestellt. Die Entdeckung von CASPERSSON et al. 1970, daß man das Y-Chromosom fluoreszenz-mikroskopisch nachweisen kann, bietet die Voraussetzung dafür, große Populationen schnell und einfach zu untersuchen, was mit der arbeitsaufwendigen Chromosomenanalyse nicht möglich war. Die eigenen Untersuchungen an insgesamt 319 Neugeborenen waren als ein Vorversuch zu einer solchen Reihenuntersuchung in größerem Rahmen gedacht. Eine Methode zum fluoreszenz-mikroskopischen Nachweis des Y-Chromosoms im Interphasekern anhand der Fibroblasten der Nabelschnur wurde beschrieben und Fehlerquellen diskutiert. Es konnte bestätigt werden, daß die Methode einfach und als Suchtest für das Y-Chromosom geeignet ist.

Einige Fragen zur Therapie und Betreuung von XYY-Patienten wurden angeschnitten. Dabei wurde auf die Problematik im Umgang gerade mit unauffälligen Trägern der Chromosomenanomalie, wie man sie bei großen Reihenuntersuchungen finden würde, besonders hingewiesen.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- Alfi, O.S., Donnell, G.N., Derencsenyi, A.: Identification of the G-chromosome in Down's syndrome by quinacrine fluorescence microscopy. *J. Pediat.* 79: 656, 1971
- Arakaki, D.T., Sparkes, R.S.: Microtechnique for culturing leucocytes from whole blood. *Cytogen.* 2: 57, 1963
- Bacchichetti, C., Tenconi, R., Largaiolli, G.: Screening test for the Y-chromosome in newborn using urinary epithelial cells. *Lancet* 2: 1328, 1971
- Balodimos, M., Lisco, H., Irwin, I., Merrill, W., Dingman, J.F.: XYY-karyotype in a case of familial hypogonadism. *J. clin. Endocr.* 26: 443, 1966
- Barr, M.L., Bertram, E.G.: A morphological distinction between neurones of the male and the behavior of the nucleolar satellites during accelerated nucleoprotein synthesis. *Nature (Lond.)* 163: 676, 1949
- Bobrow, M., Pearson, P.L., Pike, M.C., El-Alfi, O.S.: Length variation in the quinacrine-binding segment of human Y-chromosomes of different sizes. *Cytogen.* 10: 190, 1971
- Borgoankar, D.S., Hollander, D.H.: Quinacrine fluorescence of the human Y-chromosome. *Nature* 230: 52, 1971
- Breg, W.R., Miller, O.J., Miller, D.A., Allderdice, P.W.: Distinctive fluorescence of quinacrine-labelled human G group chromosomes. *Nature New Biol.* 321: 276, 1971
- Casey, M.D., Blank, C.E., Street, D.R.K., Segall, L.J., McDougall, J.H., McGrath, P.J., Skinner, J.L.: YY-chromosomes and antisocial behavior. *Lancet* 2: 859, 1966
- Casey, M.D., Segall, L.J., Street, D.R.K., Blank, D.E.: Sex chromosome abnormalities in two state hospitals for patients requiring special security. *Nature* 209: 641, 1966
- Caspersson, T., Farber, S., Foley, G.E., Kudynowski, J., Modest, E.J., Simonsson, E., Wagh, U., Zech, L.: Chemical differentiation along metaphase chromosomes. *Exp. Cell Res.* 49: 219, 1968
- Caspersson, T., Gahrton, G., Lindsten, J., Zech, L.: Identification of the Philadelphia chromosome as a number 22 by quinacrine mustard fluorescence. *Exp. Cell Res.* 63: 238, 1970

- Caspersson, T., Hultén, M., Lindsten, J., Zech, L.: Distinction between extra G-like chromosomes by quinacrine mustard fluorescence analysis. *Exp. Cell Res.* 63: 240, 1970
- Caspersson, T., Lindsten, J., Zech, L., Buckton, K.E., Trice, A.L.: Four patients with a normal karyotype and a fluorescence and Giemsa banding technique. *J. Med. Genet.* 8: 1, 1971
- Caspersson, T., Lomakka, J., Zech, L.: The 24 fluorescence patterns of the human metaphase chromosomes- distinguishing characters and variability. *Hereditas* 67: 89, 1971
- Caspersson, T., Zech, L., Johansson, C., Lindsten, J., Hultén, M.: Fluorescence staining of heteropycnotic chromosome regions in human interphase nuclei. *Exp. Cell Res.* 61: 472, 1970
- Caspersson, T., Zech, L., Johansson, C., Modest, E.J.: Identification of human chromosomes by DNA-binding fluorescence agents. *Chromosoma* 30: 215, 1970
- Caspersson, T., Zech, L., Modest, E.J., Foley, G.E., Wagh, U., Simonsson, E.: Chemical differentiation with fluorescent alkylating agents in *vicia faba* metaphase chromosomes. *Exp. Cell Res.* 58: 128, 1969
- Caspersson, T., Zech, L., Modest, E.J., Foley, G.E., Wagh, U., Simonsson, E.: DNA-binding fluorochromes for the study of the organisation of the metaphase nucleus. *Exp. Cell Res.* 58: 141, 1969
- Cervenka, J., Jacobson, D.E., Gorlin, R.J.: Fluorescing structures of human metaphase chromosomes - detection of the Y-body. *Amer. J. hum. Genet.* 23: 317, 1971
- Cleveland, W.W., Arias, D., Smith, G.J.: Radioulnar synostosis, behavioral disturbance and XYY-chromosomes. *J. Pediat.* 103: 1969
- Close, H.G., Goonetilleke, A.S.R., Jacobs, P.A.: The incidence of sex chromosomal abnormalities in mentally subnormal males. *Cytogenetics* 7: 277, 1968
- Conen, P.E., Lewin, P.K., Vakil, D.V.: Rapid Y-chromosome identification in human blood smears. *Can. Med. Ass. J.* 104: 925, 1971

- Court-Brown, W.M.: Sex chromosomes and the law. *Lancet* 2: 508, 1962
- Court-Brown, W.M.: Males with an XYY sex chromosome complement. *J. Med. Genet.* 5: 341, 1968
- Court-Brown, W.M., Buckton, K.F., Jacobs, P.A., Tough, J.M., Kuenssberg, E.V., Knox, J.D.E.: Chromosome studies on adults. Cambridge University Press, 1966
- Court-Brown, W.M., Harnden, D.G., Jacobs, P.A., MacLean, N., Mantle, D.J.: Abnormalities of the sex chromosome complement in man. *Spec. Rep. Ser. Med. Res. Coun. (Lond.)* 305: 1964
- Court-Brown, W.M., Price, W.H., Jacobs, P.A.: Further information on the identity of 47,XYY males. *Brit. Med. J.* 2: 325, 1968
- Cowie, J., Kahn, J.: XYY constitution in prepubertal child. *Lancet* 1: 748, 1968
- Denver Conference: A proposed standard system of nomenclature of human mitotic chromosomes. Editorial Comment, *Ann. Hum. Gen.* 24: 319, 1960
- Dunn, H.G., Ford, D.K., Auersperg, N., Miller, J.R.: Benign congenital hypotonia with chromosomal anomalies. *Pediatrics* 28: 578, 1961
- Edwards, J.H., Harnden, D.G., Cameron, A.H., Crosse, V.M., Wolff, O.H.: A new trisomic syndrome. *Lancet* 1: 787, 1960
- Eller, E., Frankenburger, W., Puck, W., Robinson, A.: Prognosis in newborn infants with X-chromosomal abnormalities. *Pediatrics* 47: No. 4, 681, 1971
- Emerit, E., de Grouchy, J., Prezal, J., Josso, N., Corone, P., Vernant, P., Soulie, P., Lamy, N.: Caryotype XYY, anomalies cardiovasculaires et dysmorphie faciale chez un garçon de 12 ans. *Arch. franc. Pédiat.* 25: 531, 1968
- Ferguson-Smith, M.A.: Chromatin-positive Klinefelter's syndrome (primary microorchidism) in a mental-deficiency hospital. *Lancet* 1: 928, 1958
- Forssman, H.: Epilepsy in an XYY man. *Lancet* 1: 1389, 1967
- Forssman, H., Lambert, G.: Incidence of Klinefelter's syndrome among mental patients. *Lancet* 1: 1327, 1963
- Fraccaro, M., Davies, P., Bott, M.G., Schutt, W.: Mental deficiency and undescended testis in two males with XYY-sex chromosomes. *Folia hered. path. (Milano)* 11: 211, 1962

- George, K.P.: Cytochemical differentiation along human chromosomes.
Nature 226: 80 1970
- George, K.P.: Quinacrine mustard - a selective fluorescent stain
for the Y-chromosome for routine cytogenetic screening.
Stain Technol. 46: 34, 1971
- Golob, E., Wagenbichler, P.: Geschlechtschromatin und Fluoreszenz-
körperchen in Mundschleimhautabstrichen von 1000 Neuge-
borenen. Geburtshilf. u. Frauenheilkunde 33: 86, 1973
- Goodman, R.M., Smith, W.S.: Sex chromosome abnormalities.
Nature (Lond.) 216: 943, 1967
- Greensher, A., Gersh, R., Peakman, D., Robinson, A.: Screening of
newborn infants for abnormalities of the Y-chromosome.
J. Pediat. 79: 405, 1971
- Greensher, A., Gersh., Peakman, D., Robinson, A.: Fluorescence
of the Y- and Barr body in human interphase cells.
Lancet 1: 920, 1971
- Greensher, A., Peakman, D., Robinson, A.: The screening of newborn
infants for Y-chromosomal abnormalities - fluorescent stain-
ing of umbilical cord cells. Clin. Res. 20: 260, 1972
- Griffiths, A.W., Zaremba, J.: Crime and sex chromosome anomalies.
Brit. med. J. 4: 622, 1967
- Harris, J.S., Robinson, A.: X-chromosome abnormalities and the
obstetrician. Amer. J. Obstet. Gynec. Vol. 109, No 4, 1971
- Hauschka, T.S., Hasson, J.E., Goldstein, M.N., Koepf, G.F.,
Sandberg, A.A.: An XYY-man with progeny indicating familial
tendency to non-disjunction. Amer. J. hum. Genet. 14: 22, 1962
- Hellweg-Fründ, S., Koske-Westphal, T., Fuchs-Mecke, S., Passarge, E.:
Fluoreszenzmikroskopische Identifizierung von Anomalien des
Y-Chromosoms. Dtsch. med. Wochenschr. 97: 1650, 1972
- Hook, E.B.: Behavioral implications of the human XYY-genotype.
Science, 179, 1973
- Hope, K., Philip, A.E., Loughran, J.M.: Psychological characteristics
associated with XYY-sex chromosome complement in a state
mental hospital. Brit. J. psychiat. soc. Work. 113: 495, 1967
- Hunter, H.: Chromatin-positive and XYY boys in approved schools.
Lancet 1: 816, 1968

- Hustinx, T.W.J., van Olphen, A.H.F.: An XYY chromosome pattern in a boy with Marfan's syndrome. *Genetica* 34: 262, 1963
- Jacobs, P.A., Brunton, M., Melvielle, M.M., Brittain, R.P., McClellmont, W.F.: Aggressive behaviour, mental subnormality and the XYY male. *Nature* 208: 1351, 1965
- Jacobs, P.A., Price, W.H., Court-Brown, W.M., Brittain, R.P., Whatmore, P.R.: Chromosome studies on men in a maximum security hospital. *Ann. hum. Genet.* 31: 339, 1968
- Kaplan, A.R.: Recent advances in biological psychiatry. Plenum Press, New York, 9: 21, 1967
- Kelly, S., Almy, R., Bernard, M.: Another XYY phenotype. *Nature* 215: 405, 1967
- Keutel, J., Dauner, I.: XYY-Status bei Kindern. *Z. Kinderheilk.* 106: 314, 1969
- Khodr, G., Benirschke, K.: Fluorescence of the Y-chromosome, a rapid test to determine fetal sex. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 110: 1091, 1971
- Khodr, G., Benirschke, K.: Y fluorescence in formalin-fixed tissues. *Lancet*, April 1973
- Kollmann, D.: Zytogenetische und psychologische Untersuchungen an 257 sozial auffälligen Jugendlichen. *Inaug. Diss. München*, 1970
- Kosenow, W., Pfeiffer, R.A.: YY-Syndrom. *Meschr. Kinderheilk.* 115: 24, 1967
- Leff, J.P., Scott, F.D.: XYY and intelligence. *Lancet* 1: 654, 1968
- Lejeune, J., Gautier, M., Turpin, R.: Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 248: 1721, 1959
- Lewin, P.K., Conen, P.E.: Fluorescent Y screening of hospitalized newborns. *Nature* 233: 334, 1971
- Lubs, H.A., Ruddle, F.H.: Chromosomal abnormalities in the human population, estimation of rates based on the New Haven newborn study. *Science* 169: 49, 1970
- MacLean, N., Harnden, D.G., Court-Brown, W.M., Bond, J., Mantel, D.J.: Sex chromosome abnormalities in newborn babies. *Lancet* 1: 286, 1964

- MacLean, N., Mitchell, J.M., Harnden, D.G., Williams, J.,
Jacobs, P.A., Buckton, K.A., Baikie, A.G., Court-Brown,
W.M., McBride, J.A., Strong, J.A., Close, H.G., Jones, D.C.:
A survey of sex chromosome abnormalities among 4514 mental
defectives. *Lancet* 1: 293, 1962
- Majewski, F., Bier, L., Pfeiffer, R.A.: Fluoreszenzmikroskopischer
Nachweis des menschlichen Y-Chromosoms in Interphasekernen
mit Acridinderivaten ("Atebrin", "Acranal").
Klin. Wschr. 49: 814, 1971
- Marinello, M.J., Berkson, R.A., Edwards, J.A., Bannermann, R.M.:
A study of the XYY syndrome in tall men and juvenile
delinquents. *J. Amer. med. Ass.* 208: 321, 1969
- Matthews, M.B., Brooks, P.W.: Aggression and the YY syndrome.
Lancet 2: 355, 1968
- Mende, S., Alonso, A.: Bestimmung des männlichen Kerngeschlechts
in menschlichen Blutzellen. *Dtsch. med. Wschr.* 96: 1122, 1971
- Mikkelsen, M.: Identification of G group anomalies in Down's
syndrome by quinacrine dihydrochloride fluorescence staining.
J. Pediat. 12: 67, 1971
- Milcu, S.M., Negoescu, I., Maximilian, C., Garlu, M.,
Augusti, M., Iliescu, I.: Băiat cu hipospadias cariotip
XYY. *Stud. Cercet. Endocr.* 19: 347, 1964
- Money, J.: Psychological findings associated with the XO, XYY,
and XYY anomalies. *South med. J.* 64: 59, 1971
- Money, J., Gaskin, J.R., Hull, H.: Impulse, aggression and sexu-
ality in the XYY syndrome. *St. John's Law Review* 44: 220, 1966
- Moore, K.L., Barr, M.L.: Smears from the oral mucosa in detection
of chromosomal sex. *Lancet* 2: 57, 1955
- Moorhead, P.S., Nowell, P.C., Mellman, W.J., Battips, D.M.,
Hungerford, D.A.: Chromosome preparations of leucocytes
cultured from human peripheral blood. *Exp. Cell Res.* 20:
613, 1960
- Moscetti, G., Petriaggi, M., Barbarossa, C.G., Tiberti, S.:
Fluorescence staining method for the morphological and
structural study of human chromosomes. *Humangenetik* 12:
56, 1971

- Müller, H., Bühler, E., Voegelin, M.G., Stalder, G.R.: Die neue Methode der Geschlechtsbestimmung in Leukozyten aus eingetrockneten Blutflecken. Schweiz. med. Wschr. 101: 1171, 1971
- Murken, J.-D., Kunze, D.: Beitrag zu den cytogenetischen und klinischen Befunden beim XYY-Syndrom. Mschr. Kinderheilk. 119. Bd, Heft 7. 1971
- Nielsen, J.: Klinefelter's syndrome and the XYY syndrome. Acta psychiat. scand., suppl. 209 (ad vol. 45) 1969
- Nielsen, J., Christensen, A.L., Johnsen, S.G., Freland, A.: Psychopathology and testis histology in a patient with the XYY syndrome. Acta med. scand. 180: 747, 1966
- O'Riordan, M.L., Robinson, J.A., Buckton, K.E., Evans, H.J.: Distinguishing between the chromosomes involves in Down's syndrome (trisomy 21) and chronic myeloid leukaemia (Ph') by fluorescence. Nature 230: 167, 1971
- Paris (Orly) Conference 1971. Standardization in human cytogenetics. The National Foundation-March of Dimes, New York, 1972
- Patau, K., Smith, D.W., Therman, E., Inhorn, S.L., Wagner, H.P.: Multiple congenital anomalies caused by an extra autosome. Lancet 1: 790, 1960
- Pearson, P.L., Bobrow, K., Vosa, C.G.: Technique for identifying Y chromosomes in human interphase nuclei. Nature 226: 78, 1970
- Persson, T.: An XYY man and his relatives. J. ment. Defic. Res. 11: 329, 1967
- Pfeiffer, R.A., Riemer, G., Schmeller, W.: Probleme der XYY-Konstitution. Med. Welt (Stuttgart) 20: 75, 1969
- Polani, P.L., Mutton, D.E.: Y fluorescence of interphase nuclei, especially circulating lymphocytes. Brit. med. J. 1: 136, 1971
- Price, W.H., Strong, J.A., Whatmore, M.B., McClelland, W.F.: Criminal patients with XYY sex chromosome complement. Lancet 1: 565, 1966
- Price, W.H., Whatmore, P.B.: Behavior disorders and pattern of crime among XYY males identified at a maximum security hospital. Brit. med. J. 1: 533, 1967
- Price, W.H., Whatmore, P.B.: Criminal behavior and the XYY male. Nature 213: 815, 1967

- Pufke, S.: 47,XYX-Syndrom, Hochwuchs und Kriminalität.
Inaug. Diss. Tübingen, 1969
- Retief, A.E., van Niekerk, W.A.: Non-fluorescence of the Y-chromosome. *Lancet* 2: 270, 1971
- Ricci, N., Malacarne, P.: An XYY human male. *Lancet* 1: 721, 1964
- Robinson, J.: Y chromosome fluorescence in buccal mucosa cells, a study on a newborn population.
Ann. hum. Genet. 35: 61, 1971
- Sandberg, A.A., Koepf, G.F., Ishira, T., Hauschka, T.S.: an XYY human male. *Lancet* 2: 488, 1961
- Schnedl, W.: Unterschiedliche Fluoreszenz der beiden homologen Chromosomen Nr. 3 beim Menschen. *Humangenetik* 12: 59, 1971
- Schnedl, W.: Fluoreszenzuntersuchungen über die Längenvariabilität des Y-Chromosoms beim Menschen. *Humangenetik* 12: 188, 1971
- Schwinger, E., Pera, F.: On the splitting of the Y fluorescent body in man. *Humangenetik* 14: 107, 1972
- Schwinger, E., Rakebrand, E., Müller, H.-J., Bühler, E.M., Tettenborn, U.: Y body in hair roots. *Humangenetik* 12: 79, 1971
- Sergovich, F., Valentine, G.H., Chen, A.T.L., Kinch, R.A.M., Smout, M.S.: Chromosome aberrations in 2159 consecutive newborn babies. *New Engl. J. Med.* 280: 851, 1969
- Thompson, H., Melnyk, J., Hecht, F.: Reproduction and meiosis in XYY. *Lancet* 2: 831, 1967
- Thorburn, M.J., Chutkan, W., Richards, R., Bell, R.: XYY sex chromosomes in a Jamaican with orthopaedic abnormalities. *J. med. Genet.* 5: 215, 1968
- Tjio, J.H., Levan, A.: The chromosome number of man. *Hereditas* 42: 1, 1956
- Tsuboi, T.: Crimino-biological study of patients with the XYY syndrome and the Klinefelter's syndrome.
Humangenetik 10: 68, 1970
- Tzoneva-Maneva, M.T., Bosajieva, E., Petrov, B.: Chromosomal abnormalities in idiopathic osteoarthritis.
Lancet 1: 1000, 1966

- Valentine, G.H., McClelland, M.A., Sergovich, F.R.: The growth and development of four XYY infants. *Pediatrics* 48: 1971
- Walzer, S., Breau, G., Gerald, F.W.: A chromosome survey of 2400 normal newborn infants. *J. Pediat.* 74: 438, 1969
- Welch, J.P., Borgoankar, D.S., Herr, H.M.: Psychopathy, mental deficiency, aggressiveness, and the XYY syndrome. *Nature* 214: 500, 1967
- Wiener, S., Sutherland, G., Bartholomew, A.A., Hudson, B.: XYY males in a Melbourne prison. *Lancet* 1: 150, 1968
- Wilton, E., Lever, A.: XYY male. *S. Afr. med. J.* 41: 284, 1967
- Zech, L.: Investigation of metaphase chromosomes with DNA-binding fluochromes. *Exp. Cell Res.* 58: 463, 1969

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Jan-Diether Murken danke ich für die Überlassung des Themas, die eingehende Diskussion der Ergebnisse und die Korrektur der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. H. Spiess gilt mein Dank, daß ich im Genetischen Labor der Kinderpoliklinik der Universität München die Möglichkeit zur Durchführung meiner Arbeit fand.

Fräulein Frankenberger sei an dieser Stelle besonders für die Einführung in die experimentelle Arbeit und für die vielen hilfreichen Ratschläge gedankt.

Die Untersuchungen wurden durchgeführt mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft, AZ Mu 258, 3-5.

LEBENS LAUF

Am 18. 9. 1948 wurde ich als Tochter des Istvan Dezséry und seiner Ehefrau Eva, geb. Budaházy, in Budapest geboren. 1956 verließ ich mit meiner Familie Ungarn und erhielt 1964 die deutsche Staatsbürgerschaft.

Ich besuchte Volksschulen in Budapest, Wien und Mülheim/Ruhr und des Neusprachliche Mädchengymnasium St. Leonhard in Aachen. Dort legte ich 1967 die Reifeprüfung ab.

Ich studierte Medizin in Freiburg, London und München, wo ich im Dezember 1973 das Staatsexamen ablegte. Von 1968 bis zum Ende meines Studiums erhielt ich ein Stipendium von der Studienstiftung des Deutschen Volkes.

Vom 1. 3. 1974 bis 31. 7. 1974 war ich als Medizinalassistentin auf der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses in Plochingen, vom 1. 10. 1974 bis 30. 4. 1975 in der Inneren Klinik des Karl-Olgs-Krankenhauses in Stuttgart tätig.

